



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0020200

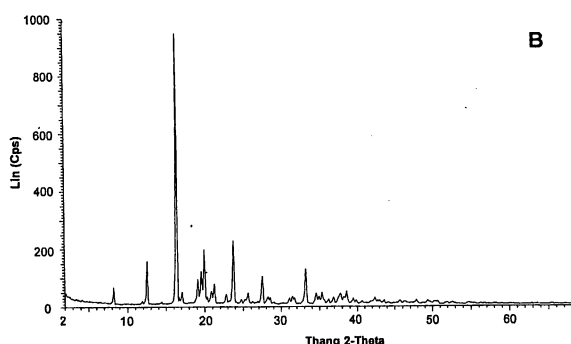
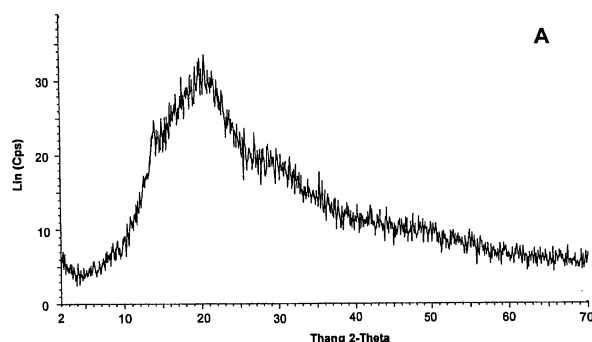
(51)⁷ **A61K 9/00, 9/16**

(13) **B**

(21) 1-2011-01094 (22) 02.10.2009
(86) PCT/EP2009/062821 02.10.2009 (87) WO2010/037845 08.04.2010
(30) 08382040.7 02.10.2008 EP
61/104,113 09.10.2008 US
(45) 25.12.2018 369 (43) 25.09.2011 282
(73) LABORATORIOS LICONSA, S.A. (ES)
Gran Via Carles III, 98 Ed. Trade, E-08028 Barcelona, Spain
(72) Karim AMIGHI (BE), Antonio SERENO GUERRA (BE)
(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)

(54) **HẠT DÙNG ĐỂ XÔNG CHỨA TIOTROPI, DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG VÀ QUY TRÌNH BÀO CHẾ CHÚNG**

(57) Sáng chế đề cập đến hạt dùng để xông chứa dạng vô định hình đã được làm ổn định của tiotropi với tác nhân làm ổn định. Sáng chế còn đề cập đến hạt dùng để xông chứa dạng vô định hình đã được làm ổn định của tiotropi với tác nhân làm ổn định đã được trộn với một hoặc nhiều tá dược thô có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 15 đến 250 μ m. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hạt dùng để xông theo sáng chế, và quy trình bào chế chúng.

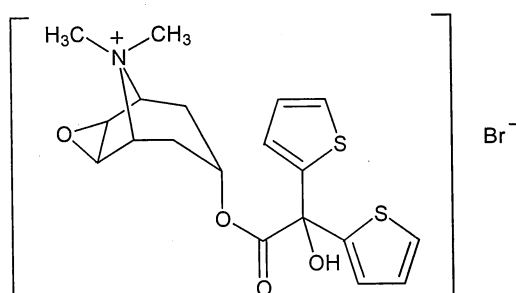


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hạt dùng để xông chứa dạng vô định hình đã được làm ổn định của tiotropi với tác nhân làm ổn định, trong đó các hạt này được trộn với một hoặc nhiều tá dược thô. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa chúng, quy trình bào chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tiotropi bromua là chất đối kháng thụ thể muscarin có tác dụng chống tiết axetylcolin có hiệu quả cao dùng làm chất làm giãn phế quản tác dụng kéo dài. Hợp chất này được bộc lộ lần đầu tiên trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế châu Âu số EP 418716 và có công thức hóa học sau:



Tiotropi bromua được sử dụng trong quá trình điều trị các bệnh đường hô hấp, đặc biệt là bệnh tắc phổi mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD) và bệnh hen.

Các muối khác nhau của sản phẩm này (clorua, bromua, iotua, v.v.) cũng như các dạng tinh thể khác nhau của nó là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Để điều trị các bệnh đường hô hấp như bệnh hen hoặc COPD, có thể sử dụng hoạt chất bằng cách xông. So với các thiết bị xông khác, thiết bị xông bột khô (dry powder inhalers - DPI) có ưu điểm linh hoạt trong khoảng nồng độ thấp, tức là lượng hoạt chất mà có thể được dùng trong một lần xông, làm cho các thiết bị này

đáng được quan tâm. Do đó, việc sử dụng các bột xông chứa hoạt chất để được dùng bằng DPI là đặc biệt quan trọng.

Để có thể đi vào được phổi, hoạt chất phải ở dạng xông được; tức là nó phải ở dạng hạt có cỡ hạt nằm trong khoảng từ $1\mu\text{m}$ đến $10\mu\text{m}$. Các hạt siêu mịn có cỡ hạt nằm trong khoảng này có thể thu được, ví dụ, bằng cách nghiền thành bột mịn, làm kết tủa có kiểm soát ra khỏi dung môi thích hợp hoặc bằng cách sấy phun nếu các điều kiện của quy trình được chọn, kiểm soát và thực hiện một cách thích hợp.

Theo truyền thống, bột khô được bào chế ở dạng được chất nghiền thành bột mịn và được trộn với hạt mang thô, thường là lactoza. Các dược phẩm dạng bột khô chứa tiotropi nghiền thành bột mịn được trộn với hạt mang thô đã được bộc lộ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, bằng sáng chế châu Âu số EP 1292281 bộc lộ quy trình bào chế bao gồm giai đoạn nghiền thành bột mịn gồm vài bước trộn các tá dược. Tuy nhiên, việc nghiền thành bột mịn là một kỹ thuật khó lặp lại và rất bị ảnh hưởng bởi sự lựa chọn nghèo nàn nguyên liệu ban đầu. Hơn thế nữa, các dược phẩm này, kể cả thuốc đã được bán trên thị trường của Boehringer Ingelheim, là Spiriva®, đã được chứng minh là có tính năng phân tán thấp và phân hạt mịn kém. Ngoài ra, quy trình bào chế nó khó thu được hỗn hợp đồng nhất chứa tiotropi, các chất mang mịn và thô vì cần nhiều bước trộn kéo dài. Theo ví dụ khác, bằng sáng chế châu Âu số EP1508330 bộc lộ viên nang chứa tiotropi trộn với tá dược chấp nhận được, tốt hơn là chứa tiotropi bromua monohydrat dạng tinh thể. Tuy nhiên, tác nhân làm ổn định được trộn cơ học với các hạt tiotropi vô định hình, tức là không có sự tiếp xúc trực tiếp giữa tác nhân làm ổn định và tiotropi vô định hình.

Do đó, cần cải tiến các dược phẩm dạng bột khô dùng để xông chứa tiotropi khắc phục được các nhược điểm của các dược phẩm đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và cải thiện độ đồng nhất của hỗn hợp bột, độ chảy của bột và/hoặc độ phân tán của bột, và các tính chất khí động học.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng dạng vô định hình khan của tiotropi đã được làm ổn định bằng tác nhân làm ổn định mà tạo ra các dược phẩm dạng bột dùng để xông có độ đồng nhất cao, và thay đổi không đáng kể về các tính chất phân tán. Các yếu tố này là quan trọng nhằm đảm bảo rằng phần hoạt chất xông được được giải phóng một cách lặp lại với lượng không đổi và với thay đổi ở mức thấp nhất có thể. Các dược phẩm theo sáng chế còn có các tính chất chảy tốt hơn, độ phân tán cao và phân đoạn hạt mịn (fine particle fraction - FPF) gia tăng khi sử dụng thiết bị xông bột khô thích hợp, như được thể hiện trong các ví dụ thực hiện sáng chế.

Hơn thế nữa, không giống như trong trường hợp bào chế các hạt dùng để xông chứa dạng tinh thể cần có các điều kiện quy trình chính xác và nghiêm ngặt để thu được dạng mong muốn, các hạt dùng để xông theo sáng chế có thể thu được theo quy trình đơn giản và nhanh vì chúng ở dạng vô định hình.

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất sáng chế đề xuất các hạt dùng để xông chứa dạng vô định hình khan đã được làm ổn định của tiotropi với tác nhân làm ổn định, mà là lactoza, trong đó dạng vô định hình đã được làm ổn định của tiotropi với tác nhân làm ổn định chứa chất nền mà tiotropi phân tán trong đó ở trạng thái phân tử và trong đó dạng vô định hình của tiotropi đã được làm ổn định với tác nhân làm ổn định chứa tiotropi vô định hình phân tán trên bề mặt của tác nhân làm ổn định, và trong đó các hạt được trộn với một hoặc nhiều tá dược thô có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 15 μ m đến 250 μ m. Hạt dùng để xông có thể chứa chất nền mà tiotropi phân tán kỹ trong đó ở trạng thái phân tử, hoặc tiotropi vô định hình phân tán trên bề mặt của tác nhân làm ổn định, tức là các hạt của tác nhân làm ổn định được bao bằng lớp mỏng tiotropi vô định hình.

Trong các dược chất như tiotropi, là dược chất có hiệu quả đặc biệt cao, chỉ cần một lượng nhỏ hoạt chất trong một liều duy nhất để có được tác dụng điều trị bệnh mong muốn. Vì vậy, hoạt chất phải được pha loãng bằng một hoặc nhiều chất không có dược tính (các tá dược thích hợp) để thu được bột chảy được. Việc pha loãng phải được thực hiện sao cho lượng dược dùng trong thiết bị xông bột chứa

chính xác liều lượng mong muốn. Các tá dược không có dược tính này được sử dụng không chỉ làm các chất pha loãng, mà còn vì chúng có khả năng mang lại các tính chất chảy tốt cho dược phẩm dạng bột, và do đó tạo điều kiện dễ dàng cho quy trình trộn.

Một phương pháp được áp dụng để làm tăng độ chảy của bột liên quan đến việc sử dụng một hoặc nhiều tá dược thô. Các tá dược thô được sử dụng làm các chất mang này phải có cỡ hạt làm cho chúng không thể xông được, vì các hạt siêu mịn thường có khả năng kết dính và cố kết cao và các khả năng này dẫn đến tính chất chảy kém và dẫn đến hiện tượng kết tụ bột. Do đó, theo sáng chế, các hạt dùng để xông theo sáng chế được trộn với một hoặc nhiều tá dược thô có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 15 μ m đến 250 μ m.

Do đó, theo sáng chế, các hạt dùng để xông chứa dạng vô định hình đã được làm ổn định của tiotropi với tác nhân làm ổn định, mà là lactoza, được trộn với một hoặc nhiều tá dược thô có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 15 μ m đến 250 μ m. Trong bản mô tả này, các hạt này được gọi là các hạt trộn với một hoặc nhiều tá dược thô.

Đã phát hiện ra rằng dạng vô định hình đã được làm ổn định của tiotropi với tác nhân làm ổn định theo sáng chế còn cho phép thu được các dược phẩm dạng bột khô có độ chảy chấp nhận được bằng cách chỉ sử dụng các thành phần mịn. Như được giải thích một cách chi tiết dưới đây, mục đích này có thể đạt được bằng cách bào chế các hạt dùng để xông theo phương pháp làm khô thích hợp từ các dung dịch chứa tiotropi và tác nhân làm ổn định với độ pha loãng thích hợp.

Các hạt dùng để xông theo sáng chế như bộc lộ trên đây có thể được dùng cho bệnh nhân mắc bệnh đường hô hấp ở dạng dược phẩm thích hợp. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các dược phẩm chứa các hạt dùng để xông theo sáng chế như bộc lộ trên đây. Các dược phẩm này sẽ được mô tả một cách chi tiết dưới đây.

Các hạt dùng để xông theo sáng chế có thể được bào chế một cách thuận tiện theo phương pháp làm khô thích hợp từ dung dịch hoặc huyền phù chứa tác nhân làm ổn định tiotropi. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình bào chế các hạt dùng để xông bao gồm các bước sau:

- a) hòa tan hoặc phân tán tác nhân làm ổn định trong dung môi có thể trộn lẫn với nước có thể bay hơi tùy ý chứa nước, để tạo ra dung dịch hoặc huyền phù;
- b) hòa tan muối của tiotropi, hoặc solvat của nó, hoặc dạng rắn bất kỳ của nó, trong dung môi có thể trộn lẫn với nước có thể bay hơi tùy ý chứa nước;
- c) trộn dung dịch thu được ở bước b) và dung dịch hoặc huyền phù thu được ở bước a);
- d) sấy phun dung dịch/huyền phù thu được ở bước c) để thu được các hạt mong muốn; và
- e) trộn các hạt thu được ở bước d) với một hoặc nhiều tá dược thô có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 15 μ m đến 250 μ m.

Như nêu trên, các dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị một số bệnh đường hô hấp. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hạt dùng để xông như nêu trên, dùng để điều trị bệnh hen hoặc bệnh tắc phổi mạn tính (COPD). Theo một khía cạnh, sáng chế mô tả việc sử dụng các hạt dùng để xông như nêu trên, các hạt theo sáng chế có thể dùng để bào chế thuốc để điều trị bệnh hen hoặc COPD, và cũng có thể được bào chế để dùng cho phương pháp điều trị bệnh hen hoặc COPD bao gồm việc cho đối tượng có nhu cầu dùng lượng hữu hiệu các hạt dùng để xông nêu trên theo sáng chế, kể cả các hạt dùng để xông không có tá dược thô, và các hạt dùng để xông với một hoặc nhiều tá dược thô.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là đồ thị thể hiện mẫu hình PXRD của tiotropi bromua (A) chưa được xử lý và tiotropi bromua đã được sấy khô sau 6 tháng bảo quản ở nhiệt độ 25°C (B).

Hình 2 là đồ thị thể hiện mẫu hình PXRD của bột lactoza-tiotropi bromua đã được sấy khô thu được từ dung dịch nước etanol ngay sau khi sấy phun (A) và sau 6 tháng bảo quản ở nhiệt độ 25°C (B).

Hình 3 là ảnh chụp SEM đối với bột đã được sấy phun thu được từ tiotropi-lactoza trong dung dịch ở các mức phóng đại khác nhau.

Hình 4 là ảnh chụp SEM đối với bột đã được sấy phun thu được từ tiotropi-lactoza trong huyền phù ở các mức phóng đại khác nhau.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn nữa dưới đây. Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa thông thường theo hiểu biết của chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong toàn bộ bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, thuật ngữ "bao gồm" và các biến thể của nó không nhằm loại bỏ các dấu hiệu kỹ thuật, các chất phụ gia, các thành phần hoặc các bước khác.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất các hạt dùng để xông chứa dạng vô định hình khan đã được làm ổn định của tiotropi với tác nhân làm ổn định như bộc lộ trên đây.

Thuật ngữ tiotropi có nghĩa là muối được dụng bất kỳ chứa tiotropi ở dạng cation amoni tự do và anion làm ion trái dấu. Các muối của tiotropi không giới hạn phạm vi của sáng chế mà có thể được sử dụng trong phạm vi của sáng chế là các hợp chất chứa, ví dụ, clorua, bromua, iodua, metansulphonat, para-toluensulphonat, benzensulphonat hoặc metyl sulphat. Theo sáng chế, tiotropi ở dạng vô định hình đã được làm ổn định là khan. Theo phương án được ưu tiên, các hạt dùng để xông theo sáng chế chứa dạng vô định hình ổn định của muối của tiotropi với tác nhân

làm ổn định. Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, muối tiotropi là tiotropi bromua. Thuật ngữ tiotropi bazơ có nghĩa là tiotropi ở dạng cation amoni tự do.

Tác nhân làm ổn định như được bộc lộ trong bản mô tả này, mà là lactoza, phải có khả năng làm ổn định hoạt chất. Lactoza được dùng trong các dược phẩm theo sáng chế để ngăn chặn hoặc làm chậm lại quá trình biến đổi vật lý (tức là từ dạng vô hình sang dạng tinh thể) và/hoặc quá trình phân hủy hóa học (ví dụ, bởi sự thủy phân, oxy hóa hoặc cơ chế phân hủy bất kỳ khác) tiotropi. Điều đó có nghĩa rằng quá trình biến đổi vật lý của tiotropi vô định hình hoặc phân hủy hóa học của nó trong quá trình bảo quản (ví dụ, ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60%, nhiệt độ 30°C/độ ẩm tương đối 65% hoặc nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75%) xảy ra chậm hơn khi các hạt dùng để xông chứa cả tác nhân làm ổn định, mà là lactoza, và tiotropi vô định hình so với các hạt dùng để xông chỉ chứa tiotropi vô định hình.

Theo sáng chế, tác nhân làm ổn định là lactoza (khan hoặc monohydrat).

Thuật ngữ "vô định hình" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ được phẩm dạng bột chứa phân đoạn tinh thể với lượng ít hơn 10%.

Thuật ngữ "xông được" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ các hạt thích hợp để dùng qua đường phổi. Hạt dùng để xông có thể được phân tán và được xông bằng dụng cụ xông, sao cho các hạt này vào đến phổi và có thể phát triển hoạt tính qua đường nội hấp tùy ý qua các túi phổi. Theo một phương án của sáng chế, các hạt dùng để xông chứa chất nền vô định hình là tiotropi và tác nhân làm ổn định có cỡ hạt khí động học trung bình đến 10µm. Theo phương án được ưu tiên, cỡ hạt khí động học trung bình nằm trong khoảng từ 0,5µm đến 6µm.

Theo phương án được ưu tiên, tỷ lệ phần trăm (%) tiotropi bromua theo khối lượng có nghĩa là khối lượng tiotropi bromua và tác nhân làm ổn định nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4% đến 8%.

Các hạt dùng để xông theo sáng chế chứa dạng vô định hình đã được làm ổn định của tiotropi với tác nhân làm ổn định. Thuật ngữ "dạng vô định hình đã được làm ổn định của tiotropi" được dùng trong bản mô tả này chỉ các dược phẩm thu

được theo quy trình bào chế được áp dụng theo sáng chế để thu được các hạt dùng để xông chứa tác nhân làm ổn định và tiotropi vô định hình.

Thuật ngữ “dạng vô định hình đã được làm ổn định” được dùng cho cả các hạt, trong đó dạng vô định hình đã được làm ổn định tiotropi với tác nhân làm ổn định chứa:

a) chất nền mà tiotropi phân tán kỹ trong đó ở trạng thái phân tử tức là các hạt dùng để xông thu được bằng cách làm khô dung dịch chứa cả tác nhân làm ổn định và tiotropi; và b) tiotropi vô định hình phân tán trên bề mặt của tác nhân làm ổn định, tức là tác nhân làm ổn định được bao bằng lớp mỏng tiotropi vô định hình, trong trường hợp đó các hạt dùng để xông thu được bằng cách làm khô huyền phù chứa tác nhân làm ổn định chứa tiotropi trong dung dịch).

Trong cả hai trường hợp, tiếp xúc trực tiếp giữa tác nhân làm ổn định và tiotropi vô định hình (tức là tiếp xúc trực tiếp giữa các phân tử của tác nhân làm ổn định và tiotropi, hoặc tiếp xúc trực tiếp giữa các hạt tác nhân làm ổn định và lớp bao tiotropi vô định hình) là cần thiết để thu được dạng vô định hình được làm ổn định của tiotropi. Điều này có nghĩa là tiotropi vô định hình đạt được độ ổn định cao hơn khi các hạt dùng để xông thu được bằng cách áp dụng quy trình bào chế như được bộc lộ trong sáng chế, so với quy trình bào chế dựa trên việc chỉ áp dụng bước trộn, theo đó tác nhân làm ổn định được trộn cơ học với các hạt tiotropi vô định hình (tức là sử dụng máy trộn thích hợp để trộn bột được phẩm).

Để thu được dược phẩm xông có tính chất chảy tốt, cần trộn các hạt dùng để xông chứa dạng vô định hình được làm ổn định của tiotropi và tác nhân làm ổn định với một hoặc nhiều tá dược thô.

Do đó, tùy theo tỷ lệ giữa tiotropi và tác nhân làm ổn định, khi dạng vô định hình đã được làm ổn định của tiotropi với tác nhân làm ổn định chứa chất nền mà tiotropi phân tán kỹ trong đó ở trạng thái phân tử, các dược phẩm theo sáng chế được bào chế từ các hạt thu được bằng cách áp dụng phương pháp sấy thích hợp trộn một cách thuận tiện với một hoặc nhiều tá dược thô có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 15 μ m đến 250 μ m.

Khi dạng vô định hình đã được làm ổn định của tiotropi với tác nhân làm ổn định chứa tiotropi vô định hình phân tán trên bề mặt của tác nhân làm ổn định, các dược phẩm theo sáng chế cần được bào chế từ các hạt thu được bằng cách áp dụng phương pháp sấy thích hợp, trong đó các hạt được trộn với một hoặc nhiều tá dược thô có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 15 μ m đến 250 μ m.

Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, chỉ một tá dược thô được sử dụng và tốt hơn nếu nó có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 50 μ m đến 150 μ m.

Tác nhân làm ổn định, mà là lactoza, và các tá dược thô có thể là các hợp chất giống nhau hoặc khác nhau về mặt hóa học. Theo một phương án cụ thể, tác nhân làm ổn định và tá dược thô cùng chứa một hợp chất hóa học. Theo phương án được ưu tiên, tác nhân làm ổn định, cũng như tá dược thô, chứa lactoza, tùy ý ở dạng monohydrat.

Tốt hơn, nếu các dược phẩm theo sáng chế chứa từ 0,02% đến 0,8% bazơ tiotropi.

Trừ khi có quy định cụ thể khác, tỷ lệ phần trăm trong bản mô tả này luôn là tỷ lệ phần trăm theo trọng lượng.

Tốt hơn, nếu các dược phẩm theo sáng chế ở dạng viên nang để xông. Viên nang có thể được tạo ra từ các nguyên liệu khác nhau như gelatin, các chất dẫn xuất xenluloza, tinh bột, các chất dẫn xuất của tinh bột, chitosan và các chất dẻo tổng hợp. Theo phương án được ưu tiên, viên nang được tạo ra từ các chất dẫn xuất xenluloza. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về các chất dẫn xuất này là hydroxypropylmetylxenluloza (hydroxypropylmethylcellulose - HPMC), hydroxypropylxenluloza (hydroxypropylcellulose - HPC), metyloxenluloza, hydroxymetylxenluloza hoặc hydroxyetylxenluloza. Theo phương án được ưu tiên hơn nữa của sáng chế, viên nang để xông chứa HPMC. Theo phương án được ưu tiên nhất, các viên nang HPMC chứa lượng ẩm nhỏ còn lại (hàm lượng nước thấp hơn 4%).

Các hạt dùng để xông theo sáng chế có thể được bào chế từ dung dịch hoặc huyền phù chứa tác nhân làm ổn định trong dung môi thích hợp. Ưu điểm của

phương pháp này là ở chỗ các dược phẩm theo sáng chế có trị số độ pH trung tính sau khi hòa tan trong nước. Điều này là đặc biệt quan trọng đối với mức độ dung nạp thuốc trong phổi vì các trị số độ pH trung tính trong phổi không nên thay đổi sau khi xông.

Trong trường hợp bắt đầu từ dung dịch chứa tác nhân làm ổn định, tác nhân làm ổn định được hòa tan trong dung môi có thể trộn lẫn với nước chứa nước (dung dịch thu được ở bước a), và dung dịch này được trộn với dung dịch thu được từ tiotropi trong cùng dung môi (dung dịch thu được ở bước b). Trong trường hợp đó, chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ hiểu rằng, các bước này có thể được thực hiện theo trình tự bất kỳ để thu được dung dịch chứa tiotropi và tác nhân làm ổn định.

Sau khi áp dụng phương pháp sấy thích hợp, các hạt thu được chứa chất nền mà tiotropi phân tán kỹ trong đó ở trạng thái phân tử trong tác nhân làm ổn định (tức là chất nền lactoza chứa tiotropi được tạo ra) để thu được tác dụng làm ổn định hiệu quả đối với hoạt chất ở dạng vô định hình.

Khi các hạt dùng để xông theo sáng chế được bào chế từ huyền phù chứa tác nhân làm ổn định, tốt hơn nếu các bước a) và b) được thực hiện riêng rẽ, và còn tốt hơn nữa nếu tác nhân làm ổn định trước hết được phân tán và được đồng nhất hóa (ví dụ, bằng cách áp dụng kỹ thuật đồng nhất hóa tốc độ cao hoặc áp suất cao) để thu được huyền phù đồng nhất chứa tác nhân làm ổn định, trước khi bổ sung dung dịch chứa hoạt chất (dung dịch thu được ở bước b) vào. Trong trường hợp này, sau khi áp dụng phương pháp sấy thích hợp, các hạt thu được chứa tiotropi vô định hình phân tán trên bề mặt của các hạt tác nhân làm ổn định. Trong trường hợp này, tốt hơn nếu tác nhân làm ổn định ở dạng hạt có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ 1µm đến 9µm.

Hệ dung môi được sử dụng để bào chế các hạt dùng để xông nêu trên chứa dung môi có thể trộn được với nước có thể bay hơi tùy ý chứa nước. Như đã giải thích trên đây, sự có mặt của nước làm xuất hiện dung dịch chứa tác nhân làm ổn định, trong khi đó nếu không có nước thì sẽ làm xuất hiện huyền phù chứa tác nhân

đó. Trong trường hợp dung dịch chứa tác nhân làm ổn định được sử dụng, dung môi có thể trộn lẫn với nước thích hợp, tùy theo lượng tác nhân làm ổn định được sử dụng, cần được bổ sung vào để hòa tan hoàn toàn tác nhân làm ổn định. Mặt khác, hoạt chất bao giờ cũng hòa tan hết. Tốt hơn, nếu dung môi có thể trộn được với nước có thể bay hơi là rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon" được dùng để chỉ mạch alkyl thẳng hoặc nhánh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều nhóm hydroxyl. Thuật ngữ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanol, etanol, propanol, isopropanol và butanol. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, dung môi rượu được sử dụng là etanol hoặc isopropanol.

Phương pháp sấy được áp dụng là phương pháp sấy phun. Phương pháp này cho phép kiểm soát chặt chẽ cỡ hạt trung bình và phân bố cỡ hạt, và cũng như cải thiện các tính chất bột vĩ mô như độ chảy, và độ phân tán. Máy sấy phun thông thường cho phép thu hồi hạt có cỡ hạt nằm trong khoảng từ $0,5\mu\text{m}$ đến $30\mu\text{m}$. Giới hạn dưới thu được bằng cách tách nhờ buồng góp xoáy được sử dụng: hạt nhỏ hơn không thể tách được thêm và được chuyển vào bộ lọc.

Quy trình được bộc lộ để bào chế các hạt dùng để xông có ưu điểm bỏ qua được bước nghiền thành bột mịn bằng cách áp dụng quy trình có thể lặp lại tốt hơn, vì bước nghiền thành bột mịn là phương pháp khó lặp lại và phụ thuộc nhiều vào các tính chất vật lý của nguyên liệu ban đầu. Trong trường hợp của sáng chế, nguyên liệu ban đầu (hợp chất tiotropi) có thể ở dạng vật lý bất kỳ, vì trước hết nó được hòa tan. Do đó, hợp chất tiotropi ban đầu có thể là muối tiotropi bất kỳ hoặc solvat bất kỳ của nó, hoặc dạng rắn bất kỳ của nó, kể cả raxemat hoặc chất đồng phân đối ảnh bất kỳ của nó hoặc hỗn hợp của chúng.

Như nêu trên, các hạt dùng để xông theo sáng chế có phân đoạn hạt mịn gia tăng. Thuật ngữ "phân đoạn hạt mịn" (fine particle fraction - FPF) được dùng để chỉ phần xông được của bột. FPF là liều lượng (được biểu thị theo % khối lượng) hạt có đường kính khí động học nhỏ hơn $5\mu\text{m}$ so với liều danh nghĩa (Liều lượng hạt mịn/liều lượng nạp $\times 100$). Liều lượng hạt mịn (fine particle dose - FPD) có thể

được xác định theo các phương pháp được bộc lộ trong Dược điển Mỹ (US Pharmacopeia - USP) và Dược điển Châu Âu (European Pharmacopoeia) để đánh giá hạt mịn về mặt khí động học. Trong bột phân tán tốt, FPF là lớn hơn 20%, tốt hơn là lớn hơn 30%. Thuật ngữ “đường kính khí động học trung bình của hạt” còn được biết đến là đường kính khí động học trung bình khối (mass median aerodynamic diameter - MMAD) biểu thị cỡ hạt về mặt khí động học mà ở đó 50% hạt bột có đường kính khí động học nhỏ hơn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được làm rõ hơn thông qua các ví dụ. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng, các ví dụ dưới đây được bộc lộ chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

Sắc ký lỏng cao áp (High Performance Liquid Chromatography - HPLC)

Việc xác định hàm lượng tiotropi trong các dược phẩm sấy phun và các hỗn hợp tiotropi-lactoza mịn được thực hiện theo phương pháp HPLC.

Hệ HPLC bao gồm hệ Sắc ký Lỏng Cao Áp (phiên bản HP 1200, do Agilent technologies, Bỉ, cung cấp), có lắp máy bơm bậc bốn, bộ phận lấy mẫu tự động và bộ dò cực tím mảng diot đặt ở bước sóng 238nm. Hệ tách là cột C18 pha ngược bằng thép không gỉ 125mm x 4mm (cỡ hạt 5µm) (do Alltima, Alltech, Bỉ, cung cấp). Mẫu có thể tích 100µl được nạp vào. Nhiệt độ được đặt ở 35°C và lưu tốc là 0,8ml/phút. Tổng thời gian làm việc là 10 phút.

- Dung dịch đệm: KH_2PO_4 100mM được điều chỉnh đến độ pH = 4 bằng axit o-phosphoric.

- Pha động: 80 phần thể tích dung dịch đệm phosphat: 20 phần thể tích axetonitrin.

- Pha pha loãng: 75 phần thể tích nước: 25 phần thể tích metanol.

Các dung dịch chuẩn chứa tiotropi được thể hiện trong bảng 1.

Dung dịch chuẩn

S1: 2,5mg Tiotropi Br monohydrat trong 10ml metanol (= 200 μ g/ml bazơ tiotropi)

S2: 1,0ml dung dịch S1 trong 25ml pha pha loãng (= 8 μ g/ml)

Bảng 1

Dung dịch chuẩn	Thể tích S2 (ml)/ tổng thể tích (ml)	Nồng độ bazơ tiotropi (μ g/ml)
1	0,250/100	0,02
2	0,250/50	0,04
3	0,200/20	0,08
4	0,400/20	0,16
5	1,0/20	0,40
6	2,0/20	0,80
7	4,0/20	1,60
8	5,0/20	2,00

Bào chế các dược phẩm chứa tiotropi ổn định bằng cách sấy phun

a) Bào chế các hạt dùng để xông chứa tiotropi bromua và lactoza siêu mịn (Lactochem, Borculo; cỡ hạt trung bình khoảng 8 μ m)

Các dược phẩm được bào chế, ở quy mô phòng thí nghiệm, bằng cách sấy phun bằng cách sử dụng máy sấy phun mini Büchi B-191a (do Büchi laboratory-Techniques, Switzerland cung cấp). Các dung dịch và huyền phù khác nhau được bào chế trong etanol hoặc isopropanol chứa hoặc không chứa nước với lượng khác nhau.

Trước hết, lactoza được hòa tan hoặc được phân tán trong môi trường dung môi để tạo ra dung dịch (khi có nước với lượng đủ) hoặc huyền phù (khi không có nước). Tiếp đó, tiotropi bromua được hòa tan trong môi trường dung môi và các dung dịch thu được hoặc huyền phù và dung dịch được trộn. Khi không có nước,

lactoza trước hết được phân tán và đồng nhất hóa (ví dụ, bằng cách áp dụng kỹ thuật đồng nhất hóa tốc độ cao hoặc áp suất cao) để thu được huyền phù đồng nhất, trước khi bổ sung dung dịch chứa tiotropi vào.

Sau đó, các chế phẩm này được sấy phun và khuấy đều. Các điều kiện sau được áp dụng trong quá trình sấy phun: lưu tốc dòng khí phun, 800l/giờ; lưu tốc dòng khí sấy 35m³/giờ; tốc độ nạp huyền phù: từ 3,5g đến 4,0g/phút; cỡ vòi 0,5mm. Nhiệt độ cửa nạp được đặt ở 70°C hoặc 120°C (khi có nước) và, trong các điều kiện này, nhiệt độ cửa xả thay đổi trong khoảng từ 44°C đến 46°C hoặc từ 65°C đến 68°C. Bột đã được tạo ra được thổi qua bộ phận tách là buồng góp xoáy và được gom lại trong bộ phận chứa. Bột được bảo quản trong các bình làm khô trong các điều kiện nhiệt độ khác nhau (25°C, 40°C và 60°C).

Quy trình nêu trên thu được các dược phẩm nêu trong ví dụ sau:

Ví dụ 1: Dung dịch chứa tiotropi-lactoza trong etanol – nước

Etanol	100g
Nước	100g
Lactoza siêu mịn	4,480g
Tiotropi bromua monohydrat	0,360g

Ví dụ 2: Dung dịch chứa tiotropi-lactoza trong isopropanol – nước

Isopropanol	100g
Nước	100g
Lactoza siêu mịn	4,480g
Tiotropi bromua monohydrat	0,360g

Ví dụ 3: Huyền phù chứa tiotropi - lactoza trong etanol

Etanol	200g
Lactoza siêu mịn	4,480g
Tiotropi bromua monohydrat	0,360g

Ví dụ 4: Huyền phù chứa tiotropi - lactoza trong isopropanol

Isopropanol	200g
Lactoza siêu mịn	4,480g
Tiotropi bromua monohydrat	0,360g

Ví dụ 5: Dung dịch chứa tiotropi-lactoza trong etanol – nước

Etanol	100g
Nước	100g
Lactoza monohydrat qua rây Mỹ cỡ 200 (cỡ hạt trung bình khoảng 74µm)	4,480g
Tiotropi bromua monohydrat	0,360g

Ví dụ 6: Dung dịch chứa tiotropi-lactoza trong isopropanol – nước

Isopropanol	100g
Nước	100g
Lactoza monohydrat qua rây Mỹ cỡ 200 (cỡ hạt trung bình khoảng 74µm)	4,480g
Tiotropi bromua monohydrat	0,360g

Ví dụ 7: Dung dịch chứa tiotropi-lactoza trong etanol – nước

Etanol	500g
Nước	500g
Lactoza siêu mịn	88,02g
Tiotropi bromua monohydrat	0,360g

b) Bào chế hạt dùng để xông thu được ở bước a) trộn với tá dược thô: lactoza monohydrat qua rây Mỹ cỡ 200 (cỡ hạt trung bình khoảng 74µm) hoặc lactoza khan đã được sấy quay (cỡ hạt trung bình khoảng 120µm)

Nhằm mục đích này, máy trộn động ba chiều đã biết ở quy mô phòng thí nghiệm: Turbula 2C (do Bachofen AG, Switzerland cung cấp) được sử dụng. Ông

nhựa làm bằng polyetylen không chứa liên kết ngang loại dung tích 50ml được nhồi đến 50% thể tích bên trong của nó và được trộn (khoảng 20g) được thực hiện với tốc độ trộn 46,2 vòng/phút (round per minute - rpm).

Khoảng 25% lactoza được bổ sung vào để lót thành của bát trộn nhằm giảm tiếp mức kết dính của dược chất. Tiếp đó, bột được sấy phun thu được ở bước a) được bổ sung vào và được trộn bằng tay với lactoza. Sau đó, phần lactoza còn lại được bổ sung vào và thực hiện bước trộn trong khoảng thời gian 30 phút.

Dược phẩm nêu trong Ví dụ 1 được trộn với tá dược thô (monohydrat lactoza và lactoza khan) để lần lượt tạo ra các mẻ 1A (ví dụ 8) và 1B (ví dụ 9).

Dược phẩm nêu trong Ví dụ 3 được trộn với tá dược thô (monohydrat lactoza và lactoza khan) để lần lượt tạo ra các mẻ 3A (ví dụ 10) và 3B (ví dụ 11).

Ví dụ 8: Bước trộn (xoáy) – monohydrat lactoza

Bột đã được sấy khô thu được ở bước a) của Ví dụ 1	1,200g
Lactoza monohydrat (74µm, DMV)	20,810g
Tổng trọng lượng	22,010g

Ví dụ 9: Bước trộn (xoáy) – lactoza khan

Bột đã được sấy khô thu được ở bước a) của Ví dụ 1	1,200g
Lactoza khan (120µm, DMV)	20,810g
Tổng trọng lượng	22,010g

Ví dụ 10: Bước trộn (xoáy) – monohydrat lactoza

Bột đã được sấy khô thu được ở bước a) của Ví dụ 3	1,200g
Lactoza monohydrat (74µm, DMV)	20,810g
Tổng trọng lượng	22,010g

Ví dụ 11: Bước trộn (xoáy) – lactoza khan

Bột đã được sấy khô thu được ở bước a) của Ví dụ 3	1,200g
--	--------

Lactosa khan (120 μ m, DMV)	20,810g
Tổng trọng lượng	22,010g

Dược phẩm dạng liều đơn vị thành phẩm theo các ví dụ nêu trên

Tiotropi (bazo')	18 μ g
Lactosa monohydrat (tác nhân làm ổn định)	0,2775mg
Lactosa monohydrat hoặc khan (tá dược thô)	5,2025mg

Theo các ví dụ này, hàm lượng tiotropi bromua cuối cùng là khoảng 0,39% (khoảng 0,33% đối với bazo' tiotropi) tổng khối lượng của toàn bộ dược phẩm.

Phân tích nhiễu xạ tia X đối với bột (X-ray Powder Diffraction - XRPD)

Mô hình phân tích nhiễu xạ tia X đối với bột (Powder X-Ray Diffraction - XRPD) thu được bằng cách sử dụng máy nhiễu xạ Siemens D5000 (do Siemens, Germany cung cấp), có dây đồng (Cu) làm nguồn bức xạ ($WL1 = 1,5406\text{\AA}$, $WL2 = 1,54439\text{\AA}$), và vận hành chuẩn bằng cách sử dụng điện áp 40kV, dòng điện 40mA và tốc độ quét 0,02°/phút ở 2θ trong khoảng từ 2° đến 70°.

Trên các Hình 1A và 2A, mẫu phân tích PXRD cho thấy rằng quy trình sấy phun cho phép chuyển hóa cả dung dịch chỉ chứa tiotropi bromua và dung dịch chứa tiotropi bromua-lactosa, theo thành phần bộc lộ trong ví dụ 1, thành dạng vô định hình. Tuy nhiên, như được thể hiện trên Hình 1B, tiotropi bromua đã được sấy phun khô vô định hình là không ổn định, vì dạng vô định hình chuyển hóa thành tiotropi tinh thể trong quá trình bảo quản. Trái lại, như được thể hiện trên Hình 2B, sự có mặt của lactosa trong bột đã được sấy phun cho phép làm ổn định tiotropi vì dạng vô định hình của tiotropi-lactosa là ổn định thậm chí sau khi bảo quản.

Phân tích cỡ hạt

Cỡ hạt được đo theo kỹ thuật dựa trên tán xạ ánh sáng laze. Mức phân bố cỡ hạt theo thể tích được đo bằng nhiễu xạ kế laze Malvern Mastersizer 2000® bằng cách sử dụng hệ lấy mẫu khô (do Scirocco 2000, Malvern, UK cung cấp) theo quy trình vận hành theo chế độ chuẩn (Standard Operating Procedure - SOP).

Phân loại cỡ hạt được đặc trưng bởi đường kính trung bình thể tích khối ($d(0,5)$), tức là cỡ hạt micron mà ở trị số đó thì 50% mẫu là nhỏ hơn và 50% là lớn hơn, và đường kính trung bình thể tích khối ($D[4,3]$). Các trị số được thể hiện là trị số trung bình của ít nhất 3 lần xác định.

Phân tích cỡ hạt cho thấy rằng cả hai loại dược phẩm đã được sấy phun thu được từ lactoza trong dung dịch (Ví dụ 1) và trong huyền phù (Ví dụ 3) đều thể hiện các tính chất cỡ hạt thích hợp cho việc dùng sâu trong phổi.

Thực vậy, các trị số đường kính thể tích trung bình $d(0,5)$ của các dược phẩm dạng dung dịch và huyền phù lần lượt là $2,9\mu\text{m}$ và $3,0\mu\text{m}$ và đường kính thể tích trung bình $D[4,3]$ của các dược phẩm này lần lượt là $10,3\mu\text{m}$ và $10,5\mu\text{m}$. Hơn thế nữa, hơn 70% hạt có cỡ hạt nhỏ hơn $5,0\mu\text{m}$, mà đây thường được coi là giới hạn cỡ hạt để thâm nhập tốt vào phổi.

Phương pháp hiển vi điện tử quét (Scanning electron microscopy - SEM)

Việc đánh giá cỡ hạt và hình thái học của hạt được thực hiện bằng cách hiển vi điện tử quét (Scanning electron microscopy - SEM), bằng cách sử dụng kính hiển vi JSM-610 (do Jeol, Japan cung cấp). Các mẫu được phân tán rải rác trên màng mỏng hai thành phần nhựa epoxy và sau đó phủ bằng lớp platin. Gia tốc trong quá trình quan sát là 25kV.

Hình 3 thể hiện ảnh chụp SEM đối với bột đã được sấy phun thu được từ tiotropi-lactoza trong dung dịch, theo thành phần bộc lộ trong ví dụ 1, ở các mức phóng đại khác nhau.

Hình 4 thể hiện ảnh chụp SEM đối với bột đã được sấy phun thu được từ tiotropi-lactoza trong huyền phù, theo thành phần bộc lộ trong ví dụ 3, ở các mức phóng đại khác nhau.

Hình thái học và cấu trúc bề mặt của các chế phẩm được phân tích bằng SEM cho thấy rằng bột đã được sấy phun chứa các khối kết tụ lỏng. Kích thước của các khối kết tụ nằm trong khoảng từ 100µm đến 500µm. Ở mức phóng đại cao hơn, có thể quan sát thấy rằng các khối kết tụ được cấu thành bởi các hạt nhỏ có cỡ hạt nằm trong khoảng micromet và có hình dạng kiểu hình cầu đồng đều trong trường hợp bột thu được từ dung dịch hơn là trường hợp thu được từ huyền phù.

Đánh giá mức độ đồng đều phân phối dược chất trong bột đã được sấy phun và trong các hỗn hợp tiotropi – lactoza thành phẩm

Mức độ đồng đều phân phối dược chất được đánh giá theo phân tích sắc ký lỏng cao áp (high pressure liquid chromatography – HPLC), bằng cách áp dụng phương pháp nêu trên.

Kết quả được thể hiện trong bảng 2 cho thấy các dữ liệu liên quan đến mẫu đã được cân (liều đơn vị trong viên nang), nồng độ tiotropi trong dung dịch được nạp vào từ phân tích HPLC, lượng tiotropi trong các dược phẩm sấy phun được biểu hiện theo mg/g và theo phần trăm. Các dữ liệu này cho thấy mức độ phân phối dược chất tương đối đều trong cả hai mẻ đã được sấy phun, cho thấy hàm lượng dược chất thích hợp khoảng 7% và 6,7% đối với các dung dịch đã được sấy phun chứa etanol-nước và isopropanol-nước.

Bảng 2

	g	mg/l	mg/g	%
Ví dụ 1	0,00506	3,6076	71,2957	7,1
	0,00500	3,5169	70,3380	7,0
	0,00500	3,2894	65,7886	6,6
Ví dụ 2	0,00506	3,1509	62,2708	6,2
	0,00504	3,4112	67,6827	6,8
	0,00510	3,4286	67,2278	6,7

Đánh giá khí động học in vitro

Phân bố cỡ hạt khí động học đối với các dược phẩm tiotropi mới được xác định bằng cách sử dụng thiết bị va chạm lỏng nhiều giai đoạn (Multi-Giai đoạn Liquid Impinger - MsLI). Dụng cụ xông bột khô (Fantasmino[®]) có lắp viên nang HPMC số 3 (do Capsugel, France cung cấp). Lưu tốc được điều chỉnh đến mức sụt áp 4kPa, là mức thông thường cho việc hít vào ở bệnh nhân, gây ra lưu tốc 100l/phút trong thời gian 2,4 giây. Năm viên nang đã được nạp 5,5mg bột (18 μ g Tiotropi) được dùng cho mỗi thử nghiệm. Mức lắng đọng được chất trong thiết bị, ở cổ họng, bốn giai đoạn và bộ lọc (giai đoạn 5) được xác định bằng cách phân tích sắc ký lỏng cao áp (High-Pressure Liquid Chromatography - HPLC). Để đạt được kết quả chính xác, mỗi thử nghiệm được lặp lại ba lần.

Phân bố cỡ hạt khí động học đối với sản phẩm tham chiếu là Spiriva[®] được xác định bằng cách áp dụng MsLI và sử dụng thiết bị Handihaler[®] và chứa các viên nang gelatin. Lưu tốc là 60l/phút trong 4 giây.

Các kết quả cho thấy rằng chỉ số FPD, tương ứng với mức độ kết lắng được chất ở các giai đoạn 3, 4 và bộ lọc (trị số đường kính ngưỡng lần lượt là 5,27 μ m,

2,40 μ m và 1,32 μ m), thay đổi trong khoảng 4,9 μ g (FPF là 27%) và 6,4 μ g (FPF là 35%) đối với các dược phẩm được phát triển. Các kết quả này cho thấy các trị số FPD cao hơn đáng kể so với dược phẩm so sánh. Thực vậy, trị số FPD thu được đối với Spiriva[®] là 1,6 μ g tương ứng với FPF bằng 8,9%.

Bảng 3

	Ví dụ 8		Ví dụ 9		Ví dụ 10		Spiriva	
	Trung bình	Sai số chuẩn	Trung bình	Sai số chuẩn	Trung bình	Sai số chuẩn	Trung bình	Sai số chuẩn
Thiết bị	1,34	0,1	2,48	1,7	1,56	0,8	6,20	0,8
Cổ họng	0,77	0,2	0,48	0,2	0,37	0,4	0,07	0,1
1	0,57	0,5	0,38	0,4	0,24	0,2	0,00	0,0
2	1,26	0,2	0,97	0,1	1,29	0,2	0,09	0,2
3	3,21	0,7	3,22	0,3	3,89	1,1	1,48	0,6
4	2,28	0,2	1,68	0,3	2,15	1,9	0,15	0,1
Bộ lọc	0,46	0,1	0,21	0,0	0,60	0,1	0,00	0,0
FPD	5,76	0,5	4,93	0,5	6,39	1,0	1,59	0,6
Thu hồi	9,9	3,0	9,4	3,0	10,1	5,3	8,0	3,4
FPF	32,0	0,6	27,4	1,3	35,5	1,0	8,9	1,1

Đánh giá sơ bộ về độ ổn định của các dược phẩm mới

Ba chế phẩm chứa tiotropi trộn với monohydrat lactoza thô thể hiện mức độ đồng nhất, cụ thể là dược phẩm nêu trong các ví dụ 8, 9 và 10, được đặt vào bình chứa bịt kín và được bảo quản trong khoảng thời gian 15 ngày và 1 tháng ở nhiệt độ 25°C (nhiệt độ trong phòng), 40°C và 60°C. Hàm lượng tiotropi trong các mẫu khác nhau được đánh giá bằng cách phân tích sắc ký lỏng cao áp (HPLC) như được bộc lộ dưới đây tại các thời điểm khác nhau trong quá trình bảo quản và so sánh với hàm lượng tương ứng trong sản phẩm tham chiếu là Spiriva[®]. Các kết quả thu

được cho thấy rằng cả 3 mẻ đều có độ ổn định chấp nhận được đến thời hạn bảo quản 30 ngày ở cả 3 mức nhiệt độ bảo quản. Hàm lượng tiotropi của dược phẩm mới là tương đương với hàm lượng đó trong sản phẩm tham chiếu.

Bảng 4 thể hiện các trị số về độ ổn định của các dược phẩm khác nhau vào ngày thứ 30 ở nhiệt độ 25°C, 40°C và 60°C. Đặc biệt, dấu hiệu được đưa ra theo tỷ lệ phần trăm hàm lượng tiotropi đã được xác định theo phân tích sắc ký lỏng cao áp cũng như các trị số sai số chuẩn (standard deviation – S.D.).

Bảng 4

Thử nghiệm về độ ổn định ở nhiệt độ 25°C

Thời gian (ngày)	Sản phẩm tham chiếu	Sai số chuẩn	Ví dụ 8	Sai số chuẩn	Ví dụ 9	Sai số chuẩn	Ví dụ 10	Sai số chuẩn
0	98,2	10,2	102,8	24,9	102,2	16,1	103,8	16,1
15	96,5	4,6	96,1	5,5	101,3	9,2	100,7	7,8
30	111,1	4,1	104,2	9,0	95,0	6,0	-	-

Thử nghiệm về độ ổn định ở nhiệt độ 40°C

Thời gian (ngày)	Sản phẩm tham chiếu	Sai số chuẩn	Ví dụ 8	Sai số chuẩn	Ví dụ 9	Sai số chuẩn	Ví dụ 10	Sai số chuẩn
0	98,2	10,2	102,8	24,9	102,2	16,1	103,8	16,1
15	95,1	0,2	97,9	9,8	103,2	3,9	108,4	35,1
30	96,9	14,4	106,2	2,9	102,8	3,4	-	-

Thử nghiệm về độ ổn định ở nhiệt độ 60°C

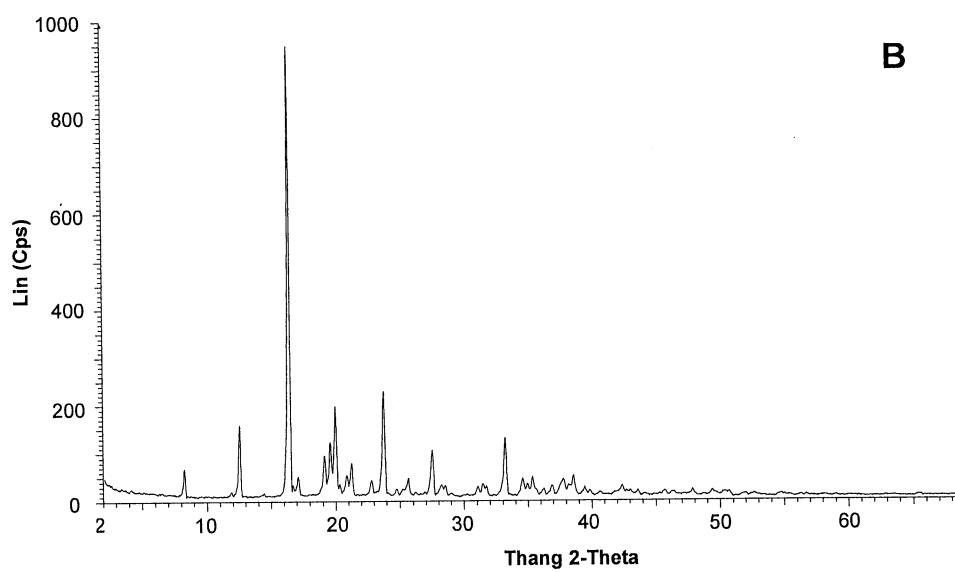
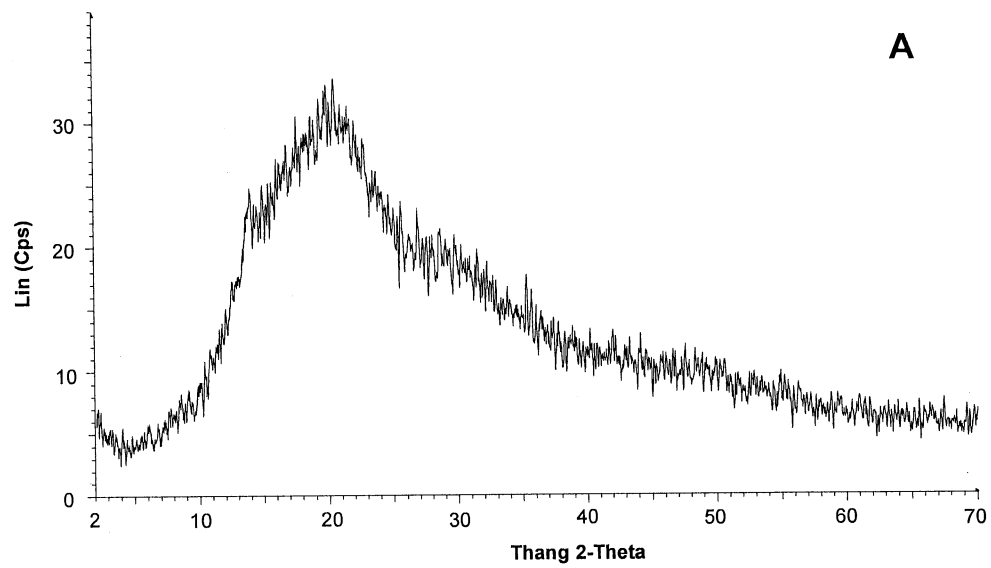
Thời gian (ngày)	Sản phẩm tham chiếu	Sai số chuẩn	Ví dụ 8	Sai số chuẩn	Ví dụ 9	Sai số chuẩn	Ví dụ 10	Sai số chuẩn
0	98,2	10,2	102,8	24,9	102,2	16,1	103,8	16,1
15	91,3	2,1	102,3	14,1	96,9	7,5	117,6	19,3
30	93,7	3,1	102,5	8,0	115,5	6,3	-	-

YÊU CẦU BẢO HỘ

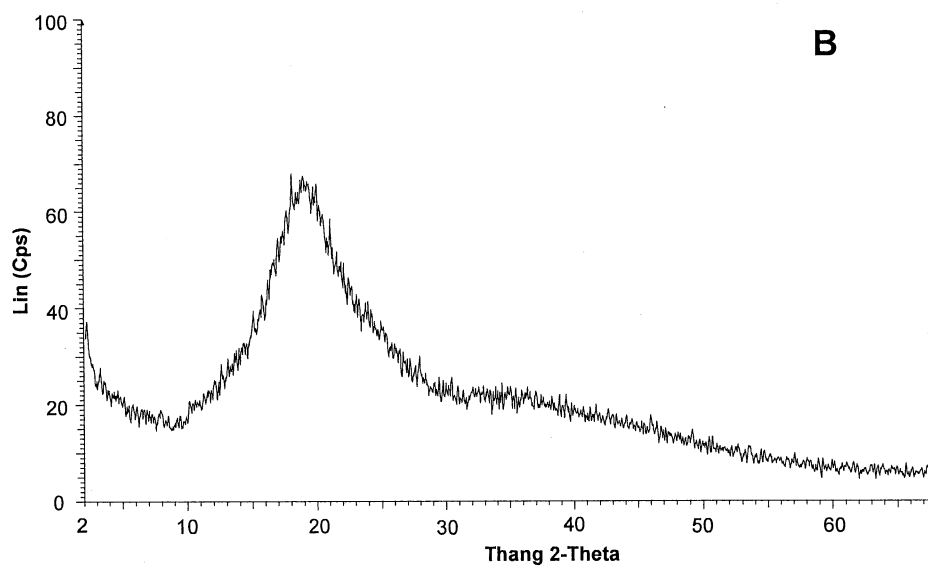
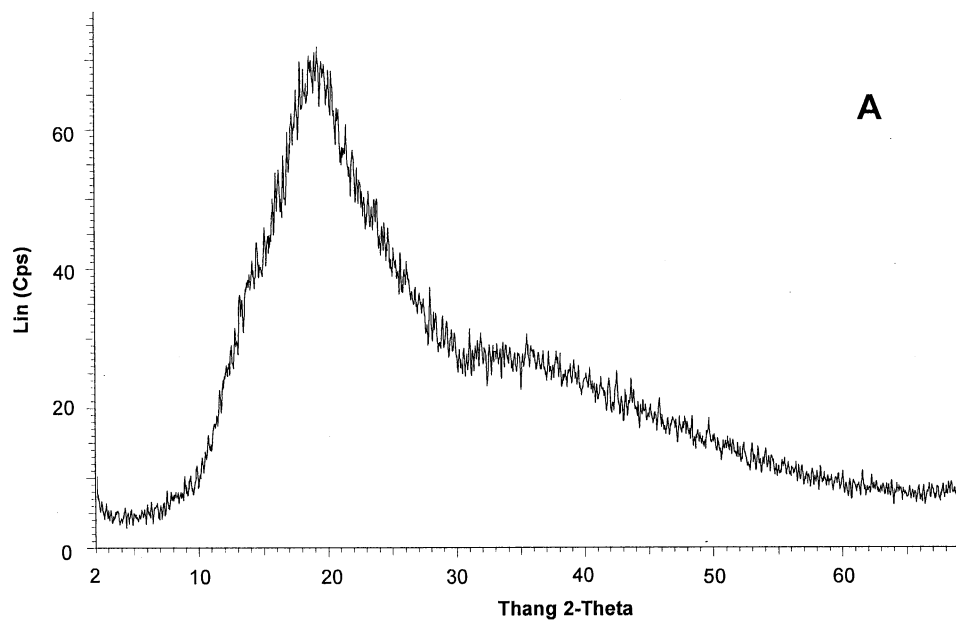
1. Hạt dùng để xông chứa dạng vô định hình khan đã được làm ổn định của tiotropi với tác nhân làm ổn định mà là lactoza, trong đó dạng vô định hình đã được làm ổn định của tiotropi với tác nhân làm ổn định chứa nền mà tiotropi được phân tán trong đó ở trạng thái phân tử hoặc trong đó dạng vô định hình đã được làm ổn định của tiotropi với tác nhân làm ổn định chứa tiotropi vô định hình được phân tán tại bề mặt của tác nhân làm ổn định, và trong đó các hạt được trộn với một hoặc nhiều tá dược thô có kích thước hạt nằm trong khoảng từ 15 μ m đến 250 μ m.
2. Hạt dùng để xông theo điểm 1, trong đó tiotropi bao gồm tiotropi bromua.
3. Hạt dùng để xông theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó hạt này có cỡ hạt khí động học trung bình đến 10 μ m.
4. Hạt dùng để xông theo điểm 1, trong đó tá dược thô là lactoza.
5. Dược phẩm chứa hạt dùng để xông theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 4.
6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó hàm lượng bazơ tiotropi nằm trong khoảng từ 0,02% đến 0,8%.
7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 6, trong đó dược phẩm này được bào chế ở dạng viên nang để xông.
8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó viên nang chứa hydroxypropylmetylxenluloza.
9. Quy trình bào chế các hạt dùng để xông theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó quy trình này bao gồm các bước sau:

- a) hòa tan hoặc phân tán tác nhân làm ổn định trong dung môi có thể trộn lẫn với nước có thể bay hơi tùy ý chứa nước để tạo ra dung dịch hoặc huyền phù;
- b) hòa tan muối của tiotropi, hoặc solvat của nó, hoặc dạng rắn bất kỳ của nó, trong dung môi có thể trộn lẫn với nước có thể bay hơi tùy ý chứa nước;
- c) trộn dung dịch thu được ở bước b) và dung dịch hoặc huyền phù thu được ở bước a);
- d) sấy phun dung dịch/huyền phù thu được ở bước c) để thu các hạt mong muốn; và
- e) trộn các hạt theo bước d) với một hoặc nhiều tá dược thô có kích thước hạt trung bình nằm trong khoảng từ $15\mu\text{m}$ đến $250\mu\text{m}$.

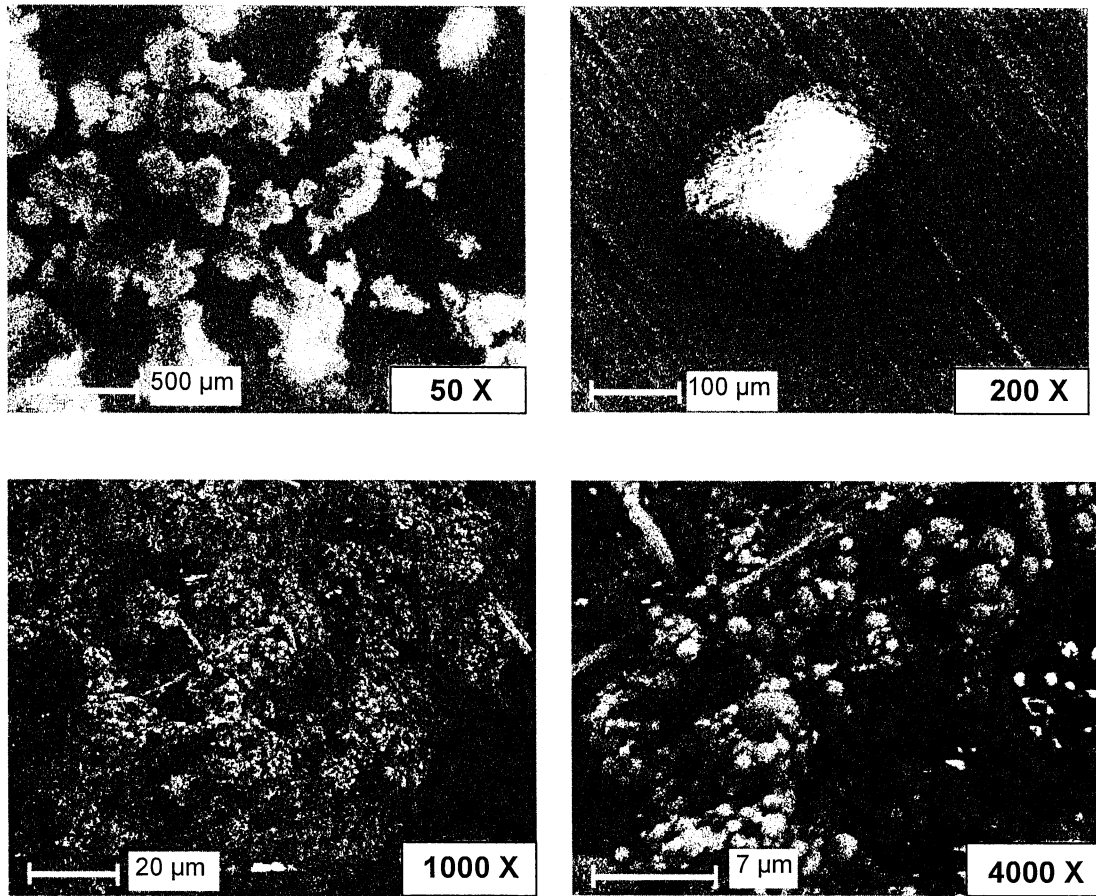
10. Quy trình theo điểm 9, trong đó khi huyền phù được tạo ra ở bước a), thì dung môi được sử dụng không chứa nước và tác nhân làm ổn định ở dạng hạt có cỡ hạt trung bình nằm trong khoảng từ $1\mu\text{m}$ đến $9\mu\text{m}$.



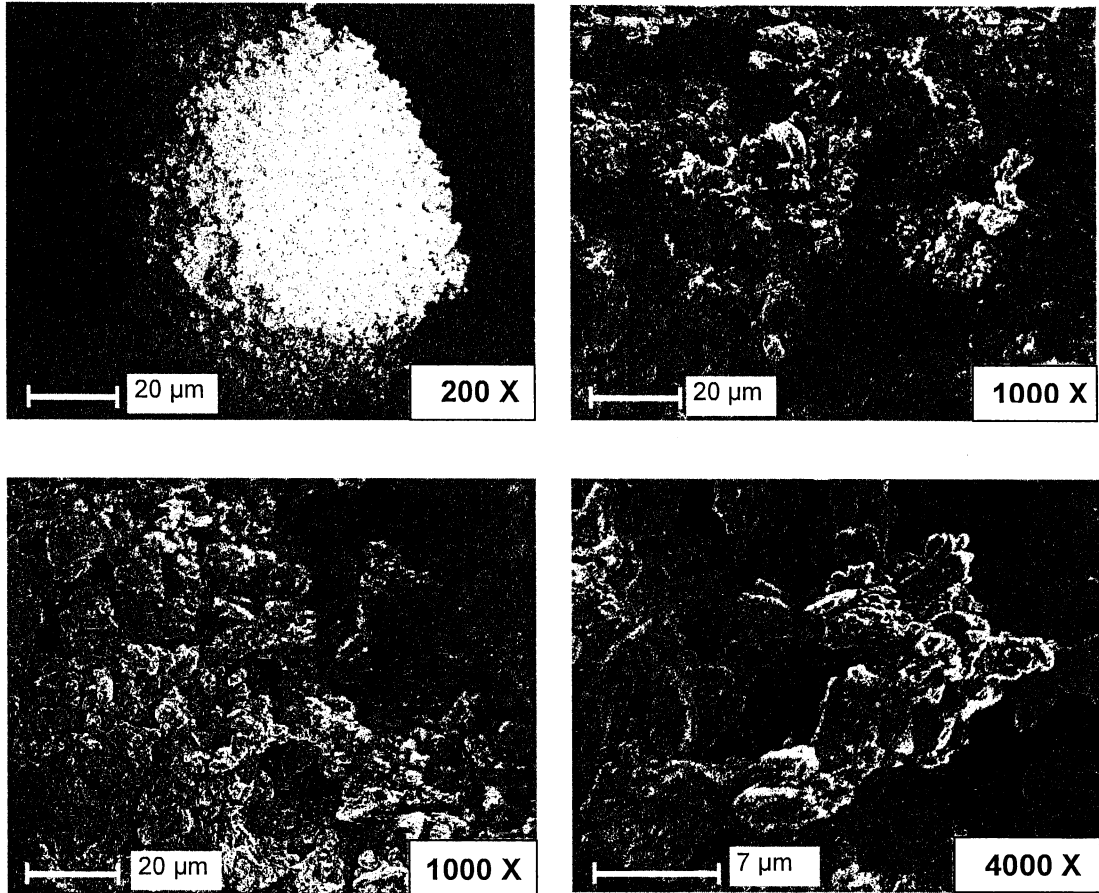
HÌNH 1



HÌNH 2



HÌNH 3



HÌNH 4